※※2015年３月改訂（第４版）
※2014年４月改訂

遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤

処方箋医薬品注）

日本標準商品分類番号
872412

ジェノトロピン®ゴークイック注用5.3mg

Genotropin® GoQuick Inj. 5.3mg

注射用ソマトロピン（遺伝子組換え）

貯　　法：凍結を避け２～８℃に遮光保存すること
使用期限：最終年月をラベル・外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22200AMX00389
薬価収載	2010年９月
販売開始	2010年10月
※※ 再審査結果	2014年12月
国際誕生	1987年３月

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1.糖尿病の患者［成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。］
2.悪性腫瘍のある患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。］
3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
4.プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］

【組成・性状】

1.組成

ジェノトロピンゴークイック注用5.3mgは、前部と後部がコネクターで仕切られたカートリッジ型注射剤を医薬品ペン型注入器にセットしたキット製品であり、カートリッジ型注射剤には下記の成分を含有する。

１製剤中：

	販売名／成分	ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg
カートリッジ前部（粉末）	有効成分	ソマトロピン（遺伝子組換え）5.33 mg
	添加物	D-マンニトール 1.6 mg グリシン 2.0 mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
カートリッジ後部（溶解液）	（容量） 添加物	（１mL） *m*-クレゾール 3.0 mg D-マンニトール 39 mg

2.性状

本剤は白色の塊状をした粉末（カートリッジ前部）及び無色澄明の液（カートリッジ後部）からなり、液はフェノールようのにおいがある。

カートリッジ前後部を混和し溶かした注射液は、無色澄明又はわずかに混濁し、そのpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	6.4～7.2
浸透圧比	約１（生理食塩液対比）

【効能・効果，用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35 mgを２～４回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは６～７回に分けて皮下に注射する。
慢性腎不全	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175 mgを６～７回に分けて皮下に注射するが、投与開始６カ月後以降増量基準に適合した場合は0.35 mgまで増量することができる。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
プラダーウィリー症候群	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.245 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて１週間に体重kg当たり0.084 mgを上限として漸増し、１週間に６～７回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I（IGF-I）濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、１日量として１mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常１週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23 mgを６～７回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は１週間に体重kg当たり0.47 mgまで増量し、６～７回に分けて皮下に注射する。

［効能・効果に関連する使用上の注意］

骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症	本剤の成長ホルモン分泌不全性低身長症の適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長	
ターナー症候群	(1)適用基準 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、身長が標準身長の－2SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合。 (2)治療継続基準 １年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。 1)成長速度≧４cm/年 2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。 3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。 ２年目≧２cm/年 ３年目以降≧１cm/年 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
慢性腎不全	慢性腎不全は糸球体ろ過率等を検査し確定診断すること。

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長</td><td></td></tr>
<tr><td>プラダーウィリー症候群</td><td>(1)適応基準
染色体検査によりプラダーウィリー症候群と確定診断された者で、身長が同性、同年齢の標準身長の－2SD以下又は年間の成長速度が２年以上にわたって標準値の－1.5SD以下である場合。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
<tr><td>成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）</td><td>本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴又は周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業　間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準
(1)小児期発症型：２種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて３ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15 ng/mL以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、又は周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、１種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が３ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15 ng/mL以下）であること。
小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。
(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ１種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では２種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が３ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15 ng/mL以下）であること。
ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が1.8 ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では９ng/mL以下）であること。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]
<table>
<tr><td rowspan="2">成長ホルモン分泌刺激物質</td><td colspan="2">ヒト成長ホルモン標準品</td></tr>
<tr><td>遺伝子組換え</td><td>下垂体抽出</td></tr>
<tr><td>インスリン、アルギニン、グルカゴン</td><td>1.8 ng/mL以下</td><td>３ng/mL以下</td></tr>
<tr><td>GHRP-2</td><td>９ng/mL以下</td><td>15 ng/mL以下</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症</td><td>(1)適用基準
以下のいずれの基準も満たすこと。
1)出生時
出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセンタイル未満で、かつ出生時の体重又は身長のどちらかが、在胎週数相当の－2SD未満であること。
なお、重症の新生児では出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合は、出生体重で判定すること。
2)治療の開始条件
①３歳以上の患者であること。
②現在の身長が標準身長の－2.5SD未満。
③治療開始前１年間の成長速度が標準成長速度の０SD未満。
3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。
(2)治療継続基準
１年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度≧４cm/年
2)治療中１年間の成長速度と、投与前１年間の成長速度の差が1.0 cm/年以上の場合。
3)治療２年目以降で、治療中１年間の成長速度が下記の場合。
２年目≧２cm/年
３年目以降≧１cm/年
ただし、年間成長速度が、思春期による最大成長時を過ぎて２cm未満になった場合は中止する。
上記治療継続基準1)～3)のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。</td></tr>
</table>

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1.慢性腎不全における低身長患者に投与する場合には、血清クレアチニン等腎機能を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行うこと。腎機能の異常な悪化が認められた場合は投与を中止すること。本剤の投与に際し、身長の伸びが投与開始６カ月間で年間成長率に換算して４cm/年未満であり、かつ治療前１年間の成長率との差が１cm/年未満である場合は投与を中止すること。なお、治療の継続基準として、６カ月目及び１年目は年間成長率が４cm/年以上又は治療前１年間の成長率との差が１cm/年以上、２年目は年間成長率が２cm/年以上、３年目以降は年間成長率が１cm/年以上の場合は治療を継続できるものとする。ただし、骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。また、上記継続基準を満たし、かつ次のいずれかに該当する場合は増量できるものとする。

(1)慢性腎不全のため同性、同年齢の標準身長の－2SD以下の低身長をきたし、0.175 mg/kg/週の投与を継続しても骨年齢が男17歳、女15歳に達するまでに標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

(2)１年以内に腎移植を予定しており、それまでに0.175 mg/kg/週の投与を継続しても標準身長の－2SDまで到達する見込みがない場合

2.成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合には、次の点に留意すること。

(1)本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは４週間に１回、それ以降は12週から24週に１回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、投与中止等適切な処置をとること。

(2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

⑴脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による成長ホルモン分泌不全性低身長症及び成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者［成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑵心疾患、腎疾患のある患者［ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。］

⑶慢性腎不全の患者［腎機能が悪化することがあるので、血清クレアチニン等を定期的に検査し、基礎疾患の進行の観察を十分に行い、悪化が認められた場合は本剤を減量するなど慎重に投与すること。］

2.重要な基本的注意

⑴高度な肥満、呼吸器障害又は睡眠時無呼吸の既往、呼吸器感染の要因をもつプラダーウィリー症候群の小児患者において、本剤投与に伴う死亡例が報告されている。また、これら要因をもつ男性患者ではさらに危険性が高まる可能性がある。
従って、プラダーウィリー症候群の患者のうち、高度な肥満又は重篤な呼吸器障害のある患者には投与しないこと。
また、プラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、以下の点に注意すること。

1)投与に際し、上気道閉塞がないことを確認すること。本剤投与中に上気道閉塞の徴候（いびきの発現又は増加等も含む）を示した場合は、本剤の投与を中止すること。

2)睡眠時無呼吸の有無を確認し、睡眠時無呼吸が疑われる場合は観察を十分に行うこと。

3)患者が効果的な体重管理を行っていることを確認すること。

4)呼吸器感染の徴候の有無を十分に観察し、感染症に対する適切な処置を行うこと。

⑵プラダーウィリー症候群の基本的治療である食事療法、運動療法を行った上で適応を考慮すること。

⑶プラダーウィリー症候群における低身長の患者に投与する場合、基礎疾患による臨床症状について以下のとおり観察を十分に行うこと。

1)投与に際しては、血糖値、HbA_{1c}等の検査を実施し糖尿病がないことを確認すること。また、投与中も定期的に検査を実施すること。

2)脊柱変形（側弯）が過度に進行するおそれがあるので、本剤投与中は理学的検査及びX線検査等を定期的に実施し観察を十分に行うこと。

⑷成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内臨床試験において本剤の治療で脳腫瘍が再発したとの報告があるため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。

⑸成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与中は、血清IGF-I値が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

⑹成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

⑺成人成長ホルモン分泌不全症患者では本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。

⑻成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）の患者に投与する場合、内分泌専門医あるいは内分泌専門医の指導のもとで治療を行うこと。

⑼SGA性低身長症患者に投与する場合には、治療前及び治療中にIGF-Iを3カ月から6カ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT_4、骨年齢を6カ月から1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。

⑽SGA性低身長症患者に投与する場合、本疾患の治療に精通した医師（小児内分泌専門医等）あるいはその指導のもとで治療を行うこと。

3.相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制効果を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。
甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン補充療法を受けている患者では、本剤投与により軽度の甲状腺機能亢進様症状を起こすことがあるので、本剤による治療開始後及び本剤の投与量変更後に甲状腺機能検査を行うことが望ましい。	T_4からT_3への転換が促進され、血清T_4の低下及び血清T_3の増加が生じる。

4.副作用

○成長ホルモン分泌不全性低身長症

調査症例数5,881例中、副作用発現症例は236例（4.01％）であった。その主なものは、耐糖能低下41件（0.70％）、ALT（GPT）上昇22件（0.37％）、AST（GOT）上昇21件（0.36％）、CK（CPK）上昇21件（0.36％）、顕微鏡的血尿16件（0.27％）等であった。（承認時までの調査及び市販後の使用成績調査の集計）

○ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験（198例）において18例（9.09％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、異型リンパ球出現4件（2.02％）、顕微鏡的血尿4件（2.02％）、トリグリセライド上昇3件（1.52％）、遊離脂肪酸上昇3件（1.52％）、尿蛋白陽性3件（1.52％）等であった。
ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（242例）において臨床検査値異常を含む副作用は10例（4.13％）に認められ、顕微鏡的血尿3件（1.24％）、AST（GOT）上昇2件（0.83％）、ALT（GPT）上昇2件（0.83％）、トリグリセライド上昇2件（0.83％）等であった。（再審査終了時）

○慢性腎不全における低身長

承認時までの臨床試験（118例）において21例（17.8％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、血清クレアチニン上昇2例（1.7％）、BUN上昇2例（1.7％）等の腎機能障害、慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行（くる病性変化の促進）1例（0.8％）、耐糖能異常3例（2.5％）等であった。
ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（122例）において臨床検査値異常を含む副作用は11例（9.02％）に認められ、その主なものは、血清P上昇2件（1.64％）、慢性腎不全における血清クレアチニン、BUNの上昇2件（1.64％）等であった。（再審査終了時）

※※○プラダーウィリー症候群における低身長

承認時までの海外で行われた臨床試験45例中、副作用発現症例は10例（22.2％）であった。各発現件数は、頭痛、浮腫、攻撃性各2件（4.4％）、脱毛、関節痛、筋痛、頭蓋内圧亢進各1件（2.2％）等であった。
ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（239例）において臨床検査値異常を含む副作用は69例（28.87％）に認められ、その主なものは、側弯症等の脊柱変形の進行50件（20.92％）、甲状腺機能低下症4件（1.67％）等であった。（再審査終了時）

※○成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）

承認時までの臨床試験（73例）において46例（63.0％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは、浮腫12例（16.4％）、筋脱力9例（12.3％）、感情不安定9例（12.3％）、ALPの上昇9例（12.3％）、無気力・集中力低下8例（11.0％）、関節痛7例（9.6％）、尿潜血・顕微鏡的血尿7例（9.6％）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における使用成績調査（226例）において臨床検査値異常を含む副作用は29例（12.83％）に認められ、その主なものは、関節痛４例（1.77％）、浮腫３例（1.33％）等であった。（再審査終了時）

※※○SGA性低身長症

国内で行われた承認時までの臨床試験67例中、副作用発現症例は23例（34.3％）であった。その主なものは、関節痛・下肢痛等の成長痛５例（7.5％）、頭痛４例（6.0％）、投与部位の出血４例（6.0％）等であった。

ジェノトロピン製剤の市販後における特定使用成績調査（890例）において臨床検査値異常を含む副作用は44例（4.94％）に認められ、その主なものは、耐糖能低下４件（0.45％）、尿潜血･顕微鏡的血尿３件（0.34％）、CK（CPK）上昇３件（0.34％）、甲状腺機能低下症３件（0.34％）、アデノイド肥大３件（0.34％）等であった。（再審査終了時）

⑴重大な副作用

1)痙攣（頻度不明）[注)]：痙攣があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)甲状腺機能亢進症（頻度不明）[注)]：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3)ネフローゼ症候群（頻度不明）[注)]：ネフローゼ症候群（浮腫、尿蛋白、低蛋白血症）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

4)糖尿病（頻度不明）[注)]：耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

注)ソマトロピン製剤の市販後調査及び自発報告において認められている。

※※⑵その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈骨端線閉鎖を伴わない成長ホルモン分泌不全性低身長症、骨端線閉鎖を伴わない次の疾患における低身長（ターナー症候群、慢性腎不全、プラダーウィリー症候群）、骨端線閉鎖を伴わないSGA性低身長症〉

	0.1％以上	0.1％未満	頻度不明[注1)]
過敏症[注2)]		蕁麻疹、湿疹、発疹、全身そう痒	紅斑
内分泌	耐糖能低下[注3)]、甲状腺機能低下症[注4)]		
筋・骨格系	慢性腎不全に合併する骨異形成症の進行[注5)]、関節痛・下肢痛等の成長痛	側弯症等の脊柱変形の進行、大腿骨骨頭壊死、筋痛、ミオグロビン上昇、大腿骨骨頭辷り症、踵骨骨端炎	有痛性外脛骨、exostosis、周期性四肢麻痺
代謝異常	CK（CPK）上昇、LDH上昇、トリグリセライド上昇、血清P上昇	遊離脂肪酸上昇、総蛋白減少	
泌尿器	慢性腎不全における血清クレアチニンの上昇[注6)]、慢性腎不全におけるBUNの上昇[注6)]、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿		
肝臓	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇		
消化器		腹痛、嘔気、胃腸炎、口腔嚢胞	
精神神経系	頭痛	攻撃性	
血液	貧血、好酸球増多	白血球数上昇、異型リンパ球出現	
投与部位		出血、疼痛、硬結、発赤、皮下脂肪の消失	熱感
全身症状		浮腫、発熱、胸部不快感	
その他		アデノイド肥大、脱毛、いぼ、扁桃肥大、喘息・気管支炎、鼻膿瘍	頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心及び嘔吐[注7)]

（再審査終了時）

注1：自発報告のため頻度不明
注2：発現した場合は投与を中止すること。
注3：定期的に尿糖、HbA_{1C}等の検査を実施することが望ましい。
注4：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適当な治療を行うことが望ましい。
注5：進行がみられた場合は適切な治療を行うこと。
注6：異常な上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
注7：発現した場合は投与を中止あるいは減量すること。[「その他の注意」の項参照]

※〈成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）〉

	１％以上	１％未満	頻度不明
過敏症[注1)]		湿疹、発疹	
内分泌	甲状腺機能低下症[注2)]、耐糖能低下[注3)]	月経困難	
筋・骨格系	関節痛、筋脱力、筋痛、四肢のこわばり	腱炎、腱障害、腱鞘炎、関節炎、肩関節の違和感、踵骨棘、四肢痛、胸骨痛	
代謝異常	ALPの上昇、LDL-コレステロール上昇	血清ナトリウム低下、血清クロール低下、リン脂質上昇、血清無機リン上昇、血清カルシウム上昇、トリグリセライド上昇	
泌尿器	尿潜血・顕微鏡的血尿	蛋白尿、顔面浮腫	
肝・胆道系	AST（GOT）の上昇、ALT（GPT）の上昇、γ-GTP上昇	胆のうポリープ	
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐、消化不良、便秘	
精神神経系	頭痛、不安、うつ状態、感情不安定、無気力・集中力低下、知覚減退、疎外感	食欲亢進、傾眠、不眠、めまい	異常感覚*
血液		貧血、白血球数上昇、白血球異常、好酸球上昇	
循環器		血圧上昇、不整脈	
投与部位	出血	熱感	
全身症状	浮腫、背部痛	熱感、疲労、倦怠感	
その他		難聴、喀血、喘息、単純疱疹、脱毛、真菌性皮膚炎、多汗、ガングリオン、白内障、眼痛、飛蚊症、眼の乾燥、不正咬合、歯周炎、体重増加、副鼻腔炎、顔面痛	

＊海外のみで報告
注1：発現した場合は投与を中止すること。
注2：甲状腺機能を定期的に検査し、甲状腺機能低下症があらわれあるいは悪化した場合には適切な治療を行うことが望ましい。
注3：定期的に尿糖、HbA_{1C}等の検査を実施することが望ましい。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

⑵授乳婦

本剤投与中は、授乳を避けさせること。[母乳中への移行については不明である。]

7.過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある。

8.適用上の注意

⑴調製方法

本剤を使用する際には、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

⑵保存時

溶解後は、凍結を避け2～8℃で遮光保存し、4週間以内に使用すること。(溶解後凍結した場合は使用しないこと。)

⑶筋肉内注射時

筋肉内注射する場合には、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

1)同一部位への反復注射は行わないこと。

2)神経走行部位を避けること。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

4)注射部位に疼痛、硬結をみることがある。

⑷皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

⑸その他

1)本剤はJIS T 3226-2に適合するA形(型)専用注射針を使用すること。

2)感染症の原因となるおそれがあるので、1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9.その他の注意

⑴ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

⑵ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。

⑶小児がんの既往を有する患者にヒト成長ホルモンを投与した場合、二次性腫瘍の発現リスクが上昇するとの報告がある。

⑷慢性腎不全の患者においては、成長ホルモン分泌不全症の患者と比較して、ヒト成長ホルモン投与による頭蓋内圧亢進の発現頻度が高いとの報告がある。

⑸成人成長ホルモン分泌不全症患者に本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。

⑹連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

⑺外国において、溶解液(*m*-クレゾール含有)に関連した筋炎があらわれたとの報告がある。

⑻動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

血中濃度[1,2]

1.健常成人男子(9例)に皮下注射(16国際単位(5.6 mgに相当)1回投与)した場合の最高血中濃度は、123.7±70.6 ng/mL(4.1時間後)であった。

なお、皮下注射と筋肉内注射(各々8国際単位(2.8 mgに相当)1回投与)時の血中動態を1.33 mg製剤を用いて交叉試験法により比較した試験では、両投与経路間のバイオアベイラビリティーは同等であることが確認されている。

2.慢性腎不全の小児に皮下注射し血中濃度の推移を検討したところ、投与24時間後には投与前と同程度の濃度を示した。

また、外国人のデータでは、6カ月間反復皮下注射後も蓄積性が認められないとの報告がある。

【臨床成績】

1.臨床効果[3～12)]

⑴成長ホルモン分泌不全性低身長症、ターナー症候群及び慢性腎不全

臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

疾患名	投与方法	対象症例	症例数	1年間の身長の伸び(平均、cm/年)	
				無治療時	治療開始後
成長ホルモン分泌不全性低身長症［筋肉内注射］	1)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	16例	3.5	7.7
		下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴あり	9例	3.3	5.8
成長ホルモン分泌不全性低身長症［連日皮下注射］	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	20例	3.0	11.0
		本剤(筋肉内注射)による前治療歴あり	18例	3.1	7.8
ターナー症候群	3)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	47例	3.5	6.3
成長ホルモン分泌不全を示さないターナー症候群	2)	ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴なし	24例	4.4	6.4
慢性腎不全	2)	慢性腎不全保存期	36例	4.2	6.2
		慢性腎不全透析期	27例	2.7	5.2

1):0.5国際単位(0.175 mgに相当)/kg/週を2～3回に分割して筋肉内注射
2):0.5国際単位(0.175 mgに相当)/kg/週を6～7回に分割して連日皮下注射
3):1.0国際単位(0.35 mgに相当)/kg/週を6～7回に分割して連日皮下注射

外国では、北欧、ドイツ及びフランスにおける合計169例の成長ホルモン分泌不全性低身長症に対する臨床試験で、国内の成績とほぼ同等の治療成績が得られている。

これらの臨床試験成績から、連日皮下注射法では週2～4回の従来の投与法に比べて身長増加速度が高いことが認められている。

⑵プラダーウィリー症候群

海外(スウェーデン/デンマーク)で行われた思春期前のプラダーウィリー症候群患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

成長促進効果

		投与開始時	投与1年後
成長速度(cm/年)	治療群(n=15)	5.06	11.65
	無治療群(n=12)	6.35	4.96

n:症例数、値は平均値を記載
治療群:0.1国際単位(0.033 mgに相当)/kg/日を皮下注射

⑶成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

1)二重盲検比較試験

成人成長ホルモン分泌不全症患者と診断され、GH分泌刺激試験にてGH頂値が3 ng/mL未満の患者(成人期発症35例、小児期発症38例)を対象に二重盲検比較試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化率(%)(p値*)	群間差(%)(p値**)
除脂肪体重(kg)	本剤	41.48±9.77	43.38±10.30	4.72±5.25［2.97, 6.47］(p<0.0001)	3.69［1.43, 5.95］(p=0.0003)
	プラセボ	39.93±10.34	40.41±11.01	1.03±4.38［−0.45, 2.51］(p=0.1338)	

＊ 群内比較:Wilcoxon符号付き順位検定　平均±SD［両側95%信頼区間］
＊＊群間比較:Wilcoxon順位和検定

項目	投与群	試験開始時	24週後	変化量（p値*）	群間差（p値**）
血清IGF-I濃度（ng/mL）	本剤	77.12±60.19	238.97±143.60	161.85±113.30［124.08，199.63］（p<0.0001）	157.62［119.27，195.97］（p<0.0001）
	プラセボ	83.33±50.51	87.56±54.66	4.23±22.16［−3.27，11.73］（p=0.2672）	

＊　群内比較：Wilcoxon符号付き順位検定　　平均±SD［両側95％信頼区間］
＊＊群間比較：Wilcoxon順位和検定
投与方法：投与開始時～4週後（0.021 mg/kg/週）、投与4週後～8週後（0.042 mg/kg/週）、投与8週後～24週後（0.084 mg/kg/週）を連日皮下投与
症 例 数：本剤37例（成人期発症18例、小児期発症19例）、プラセボ36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

2）長期投与試験

二重盲検比較試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に長期投与試験を実施した。臨床試験成績の概略は次のとおりであった。

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化率（％）
除脂肪体重（kg）	本剤/本剤	43.85±10.26	44.38±10.41	1.25±4.23［−0.20，2.71］
	プラセボ/本剤	40.41±11.01	42.14±11.02	4.66±5.94［2.65，6.67］

平均±SD［両側95％信頼区間］

項目	投与群	長期投与試験開始時	48週後	変化量
血清IGF-I濃度（ng/mL）	本剤/本剤	249.30±140.71	190.18±73.16	−59.13±143.05［−108.27，−9.99］
	プラセボ/本剤	87.56±54.66	203.74±91.01	116.18±96.94［83.38，148.98］

平均±SD［両側95％信頼区間］
投与方法：投与開始時～8週後（0.021 mg/kg/週）、8週以降は血清IGF-I濃度及び副作用を参考に用量調整を行い連日皮下投与
症 例 数：本剤/本剤：35例（成人期発症17例、小児期発症18例）、プラセボ/本剤：36例（成人期発症17例、小児期発症19例）
除脂肪体重測定：DXA法

⑷SGA性低身長症

1）投与1年間の成績

SGA性低身長症患者に対する臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

主要評価項目	投与群	症例数	試験開始時	12カ月後	変化量	群間の比較**	
						12カ月後	変化量
成長速度SDS*	0.033 mg/kg/日	34	−1.86±1.15	2.58±1.85	4.44±1.99	p<0.0001	p=0.0028
	0.067 mg/kg/日	33	−1.43±1.58	4.70±2.06	6.12±2.23		

＊　SDS：標準偏差スコア　　平均±SD
＊＊Wilcoxon順位和検定

2）投与4年間の成績

SGA性低身長症患者に対する48カ月後までの臨床試験成績の概要は次のとおりであった。

評価項目	投与群*	試験開始時	12カ月後	24カ月後	36カ月後	48カ月後
成長速度SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−1.87±1.22（n=29）	2.52±1.79（n=29）	2.78±1.98（n=28）	1.81±1.53（n=26）	1.48±1.54（n=24）
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−1.45±1.60（n=32）	4.77±2.06（n=32）	2.60±1.73（n=32）	1.70±2.11（n=28）	0.82±1.53（n=23）
身長SDS**	増量群（0.033/0.067 mg/kg/日）	−3.14±0.76（n=29）	−2.53±0.92（n=29）	−2.02±0.97（n=28）	−1.80±0.99（n=26）	−1.48±1.05（n=24）
	維持群（0.067/0.067 mg/kg/日）	−3.09±0.83（n=32）	−2.17±0.96（n=32）	−1.70±1.03（n=32）	−1.53±1.10（n=28）	−1.49±1.15（n=23）

n：症例数、平均±SD
＊　最初の1年間は0.033 mg/kg/日あるいは0.067 mg/kg/日、1年以降は0.067 mg/kg/日を皮下注射（0.033 mg/kg/日で投与された1例含む）。最初の1年間で終了した症例及び未投与例は含まない。
＊＊SDS：標準偏差スコア
なお、投与48カ月後もしくは中止時の身長SDSが標準身長（−2SDから2SD）の下限−2SDを超えた症例は61例中47例（増量群：21例、維持群：26例）であった。

2.抗ヒト成長ホルモン抗体[3,4]

成長ホルモン分泌不全性低身長症における臨床試験の結果、ヒト成長ホルモン製剤による前治療歴のない症例では、36例中4例のみに抗ヒト成長ホルモン抗体の生成が認められた。一方、前治療歴のある症例18例（本剤投与前に抗体価の陽性であった7例を含む）では新たな抗体陽性例は認められず、投与前抗体陽性例中の6例は、試験の経過とともに抗体価が低下した。

【薬効薬理】

1.身体成長促進作用

下垂体摘出ラットにより体重増加、軟骨基質合成促進、骨成長促進及び臓器重量増加の各作用を検討した各試験で、これらの作用はいずれも下垂体抽出ヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等であることが確認されている。また、5/6腎部分摘出ラットにより用量依存的な体重及び体長が有意に増加することが確認されている。

2.IGF-I増加作用

下垂体摘出ラット及び健常成人において、血中IGF-I濃度を増加させることが認められている。また、5/6腎部分摘出ラットにおいて、血中IGF-I濃度を有意に増加させ、IGF-I活性も高値を示すことが認められている。

3.体組成改善作用[13]

下垂体摘出成熟ラットにおいて、本剤単独で除脂肪体重増加、体脂肪率低下、血中総コレステロール及びLDL脂質濃度低下、並びに血中IGF-I濃度上昇等の作用が認められている。また、コハク酸ヒドロコルチゾン及びL-チロキシンとの併用試験においても、同様の作用を示すことが確認されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え）
　　Somatropin（genetical recombination）
化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）
　　growth hormone human（genetical recombination）
分子式：$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
分子量：約22,125
構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

【包　　装】

ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg：1キット

【主要文献】

1）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 35（3）：477，1988［L20030528072］
2）Tönshoff, B. et al.：Pediatr Nephrol 5（4）：454，1991［L20030528081］
3）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　15（9）：3709，1987［L20030527242］
4）高野　加寿恵ほか：薬理と治療　16（1）：63，1988　［L20030527281］
5）Takano, K. et al.：Endocrinol Jpn 36（4）：569，1989［L20030528010］
6）伊藤　克己ほか：日本腎臓学会誌　37（3）：186，1995［L20030528002］
7）高野　加寿恵ほか：Progress in Medicine 19（7）：1763，1999［L20030626008］
8）社内資料：骨端線閉鎖を伴わないプラダーウィリー症候群（PWS）における臨床効果　［L20040728061］
9）Chihara, K. et al.：Growth Horm IGF Res 16（2）：132，2006［L20060526017］
10）社内資料：成人成長ホルモン分泌不全（AGHD）患者に対する長期投与試験　［L20060607051］
11）社内資料：SGA性低身長症に対する有効性及び安全性（第Ⅲ相試験）［L20080821137］
12）社内資料：SGA性低身長症に対する長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験の延長試験）　［L20080821138］
13）田原　誠ほか：応用薬理　70（3-4）：53，2006　［L20060629020］

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標
005
PAA058287